

10501033

10/501033

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/059892 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 239/96,  
409/12, 403/06, A61K 31/519, A61P 9/10, C07D 495/04  
// (C07D 495/04, 335:00, 239:00), 401/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00027

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 01 240.7 15. Januar 2002 (15.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALBRECHT, Barbara  
[DE/DE]; Heidestr. 9, 42289 Wülfrath (DE). GERISCH,  
Michael [DE/DE]; Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal (DE).  
HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirch-  
ner-Str. 56, 51375 Leverkusen (DE). KRAHN, Thomas  
[DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE). OEHME,  
Felix [DE/DE]; Krummacherstr. 192, 42115 Wuppertal  
(DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig  
22a, 42113 Wuppertal (DE). STEINHAGEN, Henning  
[DE/DE]; Im Kirschengarten 11, 65843 Sulzbach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

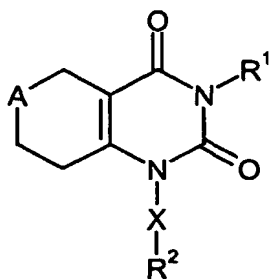
**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED ALKYL URACILS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ALKYLURACILE UND IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to novel compounds of formula (I),  
to a method for the production thereof, and to their use as medicament  
active ingredients for the prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Substituierte Alkyluracile und ihre  
Verwendung. Zusammenfassungen werden neue Verbindungen der  
Formel (I) (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung  
als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von  
Erkrankungen beschrieben.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/059892 A1

### Substituierte Alkyluracile und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, ein Verfahren zu  
5 ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

Die Aufklärung des molekularen Mechanismus des Zelltodes ist Gegenstand intensiver biomedizinischer Forschungstätigkeit. Ziel ist es dabei, spezifisch wirksame  
10 Verbindungen zu finden, die modulierend in diesen Prozess eingreifen. Bei der Untersuchung der einzelnen biochemischen Schritte, die zum Zelltod führen, wurde man auf Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS) aufmerksam, ein im Zellkern stark exprimiertes Protein, das an der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden beteiligt ist [Szabo und Dawson, Trends in Pharmacological Sciences, 19,  
15 287-298 (1998)].

Die Aktivierung von PARS spielt eine wichtige Rolle bei N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und NO-induzierter Neurotoxizität [Zhang et al., Science, 263, 687-689 (1994); Wallis et al., NeuroReport, 5, 245-248 (1993)], cerebraler Ischämie [Endres  
20 et al., J. Cereb. Blood Flow Metabol., 17, 1143-1151 (1997)], traumatischen Gehirnerletzungen [Wallis et al., Brain Res., 710, 169-177 (1996)] und Ischämie/Reperfusionsschäden im Herzen und Skelettmuskel [Thiemermann et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)]. Darüber hinaus scheint die Inhibition von PARS einen positiven Effekt auf die Therapie von Arthritis [Szabo et al., Japanese J.  
25 Pharm., 75, Supp. I:102 (1997)], Diabetes [Shimabukuro et al., J. Clin. Invest., 100, 290-295 (1997)] und endotoxischem oder septischem Schock [Zingarelli et al., Shock, 5, 258-264 (1996)], Radiosensibilisierung hypoxischer Tumorzellen [Weltin et al., Oncol. Res., 6, 399-403 (1994)], chronischer Colitis [Jijon et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 279, G641-51 (2000)], Hörsturz [Tabuchi et al., Ann.  
30 Otol. Rhinol. Laryngol., 110(2), 118-21 (2001)], entzündlichen Erkrankungen der

BEST AVAILABLE COPY

Lunge wie beispielsweise Asthma und chronische Bronchitis [Cuzzocrea et al., Eur. J. Pharm., 342, 67-76 (1998)] und Krebs zu haben.

5 Bei Schädigung der DNA durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche wird PARS aktiviert, ein Enzym, das polymere ADP-Ribose-Einheiten aus Nikotinamid-Adenosin-Dinukleotid ( $\text{NAD}^+$ ) als Substrat aufbaut. Die gebildeten polymeren ADP-Ribose-Einheiten werden sowohl an PARS selbst als auch an andere Proteine, z.B. Histone, Topoisomerasen und Polymerasen angeknüpft.

10 Eine verstärkte Aktivierung von PARS führt zu einem massiven  $\text{NAD}^+$ -Verbrauch. Die starke Abnahme der  $\text{NAD}^+$ -Konzentration und die damit verbundene Behinderung der ATP-Synthese (Abnahme der ATP-Konzentration), bewirkt eine Verschlechterung des energetischen Zustands der Zelle, was zum vorzeitigen Zelltod (Nekrose) führen kann.

15 Im Herzen führt die Reperfusion von ischämischem Myokard zur Generierung von Radikalen, Neutrophilen-Infiltration, Zerstörung der myokardialen Gewebestruktur, Kontraktionsdysfunktionen und Nekrose. Das während der Reperfusionsphase generierte  $\text{H}_2\text{O}_2$  reagiert sehr schnell mit NO zu Peroxynitrit. NO, Peroxynitrit und  $\text{H}_2\text{O}_2$   
20 bewirken DNA-Strangbrüche und führen dadurch zu einer Überstimulation der PARS.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei Reperfusionsschäden ist die Akkumulation von Neutrophilen im reperfundierten Myokard. Die Aktivierung der PARS verstärkt die  
25 Infiltration von Neutrophilen durch eine Stimulation der Expression von P-Selektin und ICAM-1.

PARS-Knock-out-Mäuse, die gesund und vermehrungsfähig sind, sind gegenüber Reperfusionsschäden im wesentlichen geschützt. Die Infiltration von Neutrophilen  
30 ist um 50 % reduziert und die Struktur des myokardialen Gewebes bleibt während der Reperfusionsphase erhalten.

Niedermolekulare PARS-Inhibitoren wie z.B. 3-Aminobenzamid und 1,5-Dihydroxyisochinolin bewirken bei Ischämie- und Reperfusionsschäden im Herzen und im Gehirn einen Schutz des Gewebes vor nekrotischem Zelltod (Reduktion der Infarktgröße um 30 bis 48 %) und eine Verzögerung der myokardialen und neuronalen Dysfunktion.

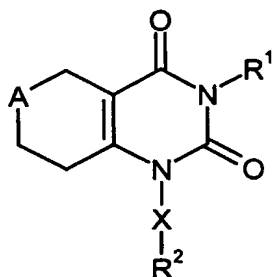
Die bisher in Tierversuchen getesteten PARS-Inhibitoren besitzen allerdings verschiedene Nachteile. So ist z.B. 3-Aminobenzamid ein unspezifischer PARS-Inhibitor, der auch Cytochrome P<sub>450</sub> inhibiert (Eriksson et al., Toxicology and applied Pharmacology, 136, 324-331 (1996)); 5-Iodo-6-amino-1,2-benzopyron dagegen zeigt starke Nebenwirkungen (Szabo und Dawson, Trends in Pharmacol. Sciences, 19, 287-298 (1998)). Außerdem sind die meisten Inhibitoren nicht sehr potent und zeigen deshalb nur bei einer relativ hohen Dosierung eine Wirkung im Tier (Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)).

Aus JP-A-03264579 und Chem. Pharm. Bull. 38 (10), 2726-2732 (1990) sind bicyclische 2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindione als 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, Depression und anderer mentaler Erkrankungen bekannt. US 5,859,014 offenbart Tetrahydrochinazolindion-Derivate als  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie. WO-A-00/42025 beschreibt Dihydropyrimidinone als PARS-Inhibitoren. In DE-A-1959705 und DE-A-2126148 werden Uracil-Derivate zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln aufgeführt. DE-A-2142317 nennt Uracil-Derivate mit hypnotischen Eigenschaften. Ferner werden in der Literatur verschiedene überbrückte Uracile als Nukleosid-Analoga mit potentieller antiviraler Wirkung beschrieben (z.B. Nucleosides Nucleotides 13 (1-3), 177-196; 13 (4), 891-902 (1994) und J. Med. Chem. 39 (3), 789-795 (1996)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

- 5 Hierbei wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS).

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



(I),

10

worin

A  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet,

15  $\text{R}^1$  Wasserstoff oder Alkoxycarbonyl bedeutet,

$\text{R}^2$  Aryl oder Heteroaryl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Cyano, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Formyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Di- und Trifluormethoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hetarylsulfonylamino,  $-\text{Y}-\text{OR}^3$  und  $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$  substituiert sein können,

20

worin

25

Y  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})$  oder  $^*\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-CHR}^5$  bedeutet,

worin \* die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

5         $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy-carbonyl bedeuten  
oder

10         $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N, O oder S im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, Alkoxy-carbonyl oder Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

15         $R^5$  Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, das seinerseits durch Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto oder Methylthio substituiert sein kann,

20        oder

$R^3$  und  $R^5$  gemeinsam für Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl stehen,

und

25        X Alkandiyl, worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet.

30        Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

10 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ehansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

30 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit

Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylsulfonylamino und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 Alkylamino steht für einen Aminorest mit einem oder zwei, unabhängig voneinander gewählten, Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

25 Alkylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.



5     Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise und vorzugsweise für Methylen, Ethan-1,2-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methylpentan-2,4-diyl.

Wenn eine Methylengruppe des Alkandiyl-Rests gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, seien beispielsweise und vorzugsweise genannt: 3-Oxa-butan-1,4-diyl, 4-Oxa-butan-1,4-diyl, 3-Oxa-pentan-1,5-diyl, 4-Oxa-pentan-1,5-diyl, 4-Oxa-hexan-1,6-diyl.

10     Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4, besonders bevorzugt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise und vorzugsweise für Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl, n-But-2-en-1-yl.

15     Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20     Aryl per se und "Aryl" in Arylsulfonylamino steht für einen mono-, bi- oder tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Arylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylsulfonylamino, Naphthylsulfonylamino und Phenanthrenylsulfonylamino.

25     Heteroaryl per se und "Hetaryl" in Hetarylsulfonylamino steht für einen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Rest mit in der Regel 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl,  
30     Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Hetarylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Pyridylsulfonylamino, Thienylsulfonylamino und Pyrazolylsulfonylamino.

5     Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10

A      $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet,

R<sup>1</sup>    Wasserstoff bedeutet,

15

R<sup>2</sup>    Phenyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, Aminosulfonyl und  $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$  substituiert sein können,

20

worin

Y      $\text{CH}_2$ ,  $^*\text{-NH-C(=O)-CH}_2-$  oder  $^*\text{-NH-C(=O)-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet,

25

worin \* die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeuten

30

oder

5  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N oder O im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

10 und

X  $(C_1-C_4)$ -Alkandiyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 worin

A -S- bedeutet,

20  $R^1$  Wasserstoff bedeutet,

$R^2$  Phenyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl und  
25 -Y-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> substituiert sein können,

worin

Y CH<sub>2</sub> oder \*-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>- bedeutet,  
30 worin \* die Anknüpfungsstelle zu Phenyl oder Imidazolyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert sind, Allyl oder Methoxycarbonyl bedeuten

5 oder

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl oder Morpholin-4-yl bedeuten

10

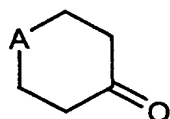
und

X Ethan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl bedeutet.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei man

Verbindungen der Formel (II)



(II),

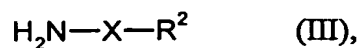
20

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

25

mit Verbindungen der Formel (III)

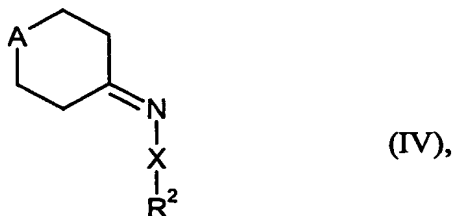


in welcher

X und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

zu Verbindungen der Formel (IV)

5



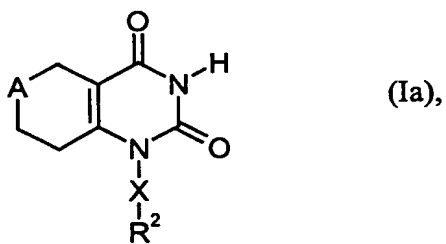
in welcher

A, X und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10

umsetzt,

anschließend mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (Ia)



15

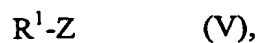
in welcher

A, X und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>1</sup> für Wasserstoff steht,

20

umsetzt,

und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (Ia) mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

- 5  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist und Z für eine Abgangsgruppe steht,

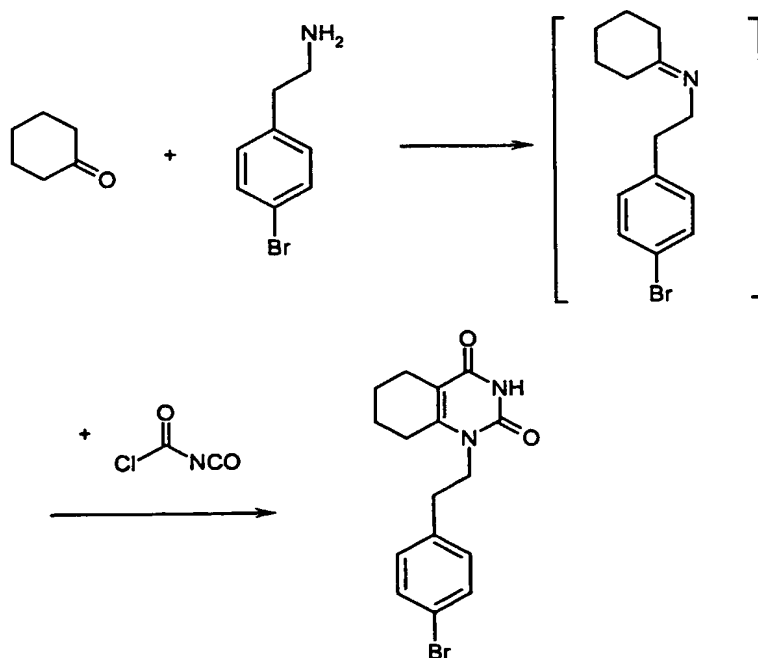
zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen  $R^1$  ungleich Wasserstoff ist.

- 10 Bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können sich weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden, anschließen.

Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Die Verbindungen der Formel (III) sind käuflich erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen Methoden oder analog der bei den Beispielen beschriebenen Reaktionsschritte herstellbar. Für den Fall, dass  $R^2$  für über ein Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl steht, können Verbindungen der Formel (III) beispielsweise hergestellt werden,

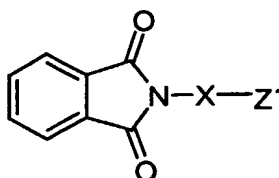
indem man Verbindungen der Formel (VI)

10  $R^2-H$  (VI),

in welcher

15  $R^2$  für Heteroaryl steht, das über ein Stickstoffatom mit dem Wasserstoffatom verknüpft ist,

mit Verbindungen der Formel (VII)



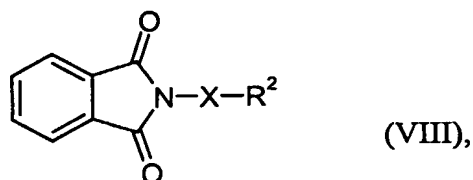
(VII),

20 in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z' für eine Abgangsgruppe steht,

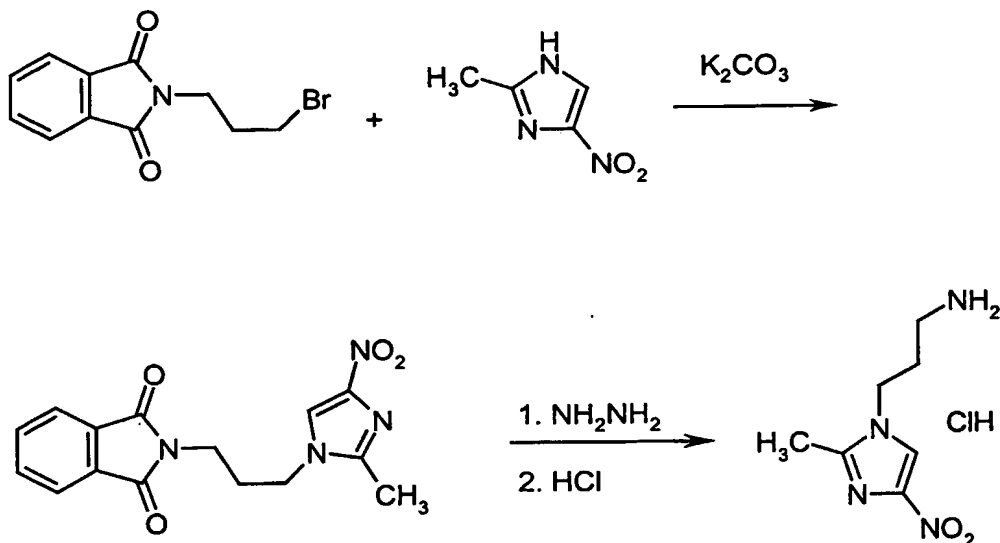
zu Verbindungen der Formel (VIII)

25



umsetzt und anschließend die Phthalimidgruppe abspaltet.

5 Das folgende Reaktionsschema verdeutlicht die Reaktionssequenz:



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische  
 10 Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, oder Wasser. Hierzu ge-  
 hören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlor-  
 methan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder  
 Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethyl-  
 ether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol,  
 15 Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder sonstige Lösungsmittel wie Dimethylform-  
 amid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril oder Pyridin oder deren  
 Mischungen.



Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ .

5 Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

10 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-  
15 bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Der Reaktionsschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) erfolgt vorzugsweise in Toluol als Lösungsmittel. Der Temperaturbereich für diese Reaktion liegt insbesondere zwischen  $80^{\circ}\text{C}$  und  $120^{\circ}\text{C}$ . Außerdem kann die Reaktion gegebenenfalls durch Zusatz von katalytischen Mengen Säure, bevorzugt organischer Sulfonsäure, insbesondere Campher-  
20 sulfonsäure, beschleunigt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen (IV) mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen (Ia) erfolgt vorzugsweise in Toluol als Lösungsmittel. Hierbei erfolgt die  
25 Zugabe von Chlorcarbonylisocyanat vorzugsweise bei Raumtemperatur, die weitere Reaktion erfolgt dann insbesondere in einem Temperaturbereich zwischen  $80^{\circ}\text{C}$  und  $120^{\circ}\text{C}$ .

30 Im Falle der Umsetzung (Ia) + (V)  $\rightarrow$  (I) kommt als Abgangsgruppe Z bei Verbindungen der Formel (V) beispielsweise in Frage: Halogen oder 1-Imidazolyl. Bevorzugt ist Chlor.

Die Umsetzung (VI) + (VII)  $\rightarrow$  (VIII) erfolgt vorzugsweise in Dimethylformamid als Lösungsmittel mit Kaliumcarbonat als Base. Der bevorzugte Temperaturbereich für diese Reaktion liegt zwischen 20°C und 130°C. Als Abgangsgruppe Z' in Verbindungen der Formel (VII) können beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat verwendet werden, bevorzugt ist Brom.

Die in der vorstehenden Reaktion erhaltenen Verbindungen der Formel (VIII) werden vorzugsweise in Ethanol als Lösungsmittel mit wässriger Hydrazinhydratlösung in einem Temperaturbereich von 50°C bis 80°C weiter umgesetzt, wobei die Phtalimid-Gruppe abgespalten wird. Durch Zugabe einer Säure, vorzugsweise wässriger Salzsäure, können die Amine der Formel (III) in Form ihrer Salze erhalten werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (V), (VI) und (VII) sind käuflich erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen Methoden oder analog der bei den Beispielen beschriebenen Reaktionsschritte herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (I) zeigen überraschenderweise ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden im Herzen (nach akutem Infarkt), im Gehirn (nach Schlaganfall) oder Skelettmuskel, kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. instabiler Angina pectoris und Arteriosklerose, neuronalen und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, chronischer Schmerz, Alzheimer Erkrankung und Parkinson Erkrankung, traumatischen Gehirnverletzungen, septischem Schock sowie Arthritis, Diabetes,

chronischer Colitis, Hörsturz, entzündlichen Erkrankungen der Lunge wie z.B. Asthma und chronische Bronchitis und Krebs eingesetzt werden.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

15 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von akutem Myokardinfarkt auch in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Arzneimitteln, die zur Standardtherapie von akutem Myokardinfarkt gehören, eingesetzt werden: Calciumkanalblocker (wie z.B. Nifedipin, Diltiazem, Verapamil), Nitrovasodilatoren (wie z.B. Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Isosorbid-5-mono-nitrat, Molsidomin), beta-Blockern (wie z.B. Metoprolol, Atenolol, Propranolol, Solatol), Thrombozytenaggregationshemmern (wie z.B. Acetylsalicylsäure, Triclopidin, Clopidogrel), Thrombolytika (Fibrinolytika) (wie z.B. Streptokinase, Alteplase, Reteplase, Urokinase, Anistreplase), Antikoagulantien (wie z.B. Heparin, Warfarin, Phenprocoumarin, niedermolekulare Heparine), ACE-Hemmer (wie z.B. Enalapril), Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (wie z.B. Tirofiban, Eptifibatid), Antiarrhythmika (wie z.B. Lidocain, Amiodaron) und beta-  
25 Adrenerge Agonisten (wie z.B. Dopamin, Dobutamin).

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat, 30 beispielsweise in Form eines wirkstoffhaltigen Stents.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- 5 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.
- 10 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.
- 15

- Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.
- 20

- Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung pharmazeutisch unbedenklicher Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.
- 25
- 30

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise 0,05 bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,01 bis 50 insbesondere 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****1) Testbeschreibung PARS-Inhibitionstest (in vitro)**

- 5 Die Wirksamkeit von Substanzen als PARS-Inhibitoren wird in Anlehnung an die Methode von Ushiro geprüft [Ushiro et al., J. Biol. Chem., 262, 2352-2357 (1987)]. Dazu wird rekombinant exprimiertes (Bac-To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) humanes PARS-Enzym in einem Puffer, der radioaktiv markiertes [ $^{14}\text{C}$ ]-NAD $^{+}$  enthält, aktiviert. Die synthetisierten Poly(ADP-  
10 Ribose)-Einheiten werden durch Trichloressigsäure präzipitiert und der Anteil an markiertem Protein durch Szintillationsmessungen bestimmt. Die Inkubation von PARS mit Inhibitoren führt zur Abnahme des Anteils an markiertem Protein und somit zu einer geringeren Radioaktivität.
- 15 Die Inhibition der PARS-Aktivität kann als %-Wert der PARS-Inhibition bei Inkubation mit verschiedenen Substanzen oder als die Konzentration, bei der 50 % des Enzyms gehemmt sind, d. h. als IC $_{50}$ -Wert dargestellt werden.

**Material**

- 20 Puffer: 100 mM 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol (Tris) -HCl, pH 7.4  
10 mM MgCl $_2$   
1 mM Dithiothreitol (DTT)
- 25 Tris-HCl und MgCl $_2$  werden in Wasser gelöst, DTT wird aus einer 100 mM wässrigen Ausgangslösung (gelagert bei  $-20^{\circ}\text{C}$ ) dazugegeben und der pH-Wert wird mit konzentrierter HCl auf 7,4 eingestellt.

- DNA: 1 mg/ml Kalbsthymus-DNA  
1 mg/ml Kalbsthymus-DNA (Fa. Sigma) wird in Wasser gelöst und sonifiziert, um Strangbrüche zu induzieren. 500 µl Aliquots wurden bei -20°C gelagert.
- 5 Histone: 10 mg/ml Typ IIA Histone, Kalbsthymus  
10 mg/ml lyophilisierte Histone (Fa. Sigma) werden in Wasser gelöst. 500 µl Aliquots werden bei -20°C gelagert.
- 10 NAD<sup>+</sup> Mix: 2 mM NAD<sup>+</sup> in Puffer  
NAD<sup>+</sup> (Fa. Sigma) Lösungen werden frisch vor jedem Test hergestellt. 3 µl markiertes [<sup>14</sup>C]-NAD<sup>+</sup> (2,8 kBq, Fa. Amersham) wird zu jeweils 7 µl kalter NAD<sup>+</sup> Lösung gegeben.
- 15 Trichloressigsäure (TCA): TCA wird als 10 gew.-%ige Lösung bei 4°C gelagert.
- PARS: Humanes PARS-Protein wird rekombinant im Baculo-Virus-System exprimiert (Bac-To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) und aufgereinigt. 500 µl Aliquots werden bei -80°C gelagert.
- 20

### Methoden

- Die zu testenden Verbindungen werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelöst. Der Assay wird in tiefen 96-Loch Platten durchgeführt.
- 25 Pro Loch werden 70 µl Puffer, 10 µl DNA, 10 µl Histone, 10 µl NAD<sup>+</sup>/[<sup>14</sup>C]-NAD<sup>+</sup> Mix und 0,5-5 µl PARS (ca. 10.000 cpm/Test) mit 1 µl der Verbindungen (Endkonzentration 0,001-10 µM) in einem Gesamtvolumen von ca. 110 µl zusammengegeben. Nach 10 min. Inkubation bei Raumtemperatur wird 1 ml eiskalte TCA-Lösung hinzugefügt und die präzipitierten, markierten Proteine mit Hilfe eines
- 30 Harvesters (Fa. Scatron) auf ein Filterpapier (Printed Filter Mat A; Fa. Wallac) gesaugt. Der Filter wird getrocknet, mit einem Scintillation-Sheet (Multilex A; Fa.

Wallac) zusammen eingeschmolzen und in einem  $\beta$ -Counter für 1 min. pro Loch gemessen.

#### Ergebnisse des PARS-Inhibitionstests

- 5 Neben den Substanzen, die in dieser Anmeldung beschrieben sind, wird auch der bekannte PARS-Inhibitor 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH) als Referenzsubstanz getestet. Die Ergebnisse des Tests sind als  $IC_{50}$ -Werte für die Inhibition der PARS angegeben.
- 10 Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: PARS-Inhibition (in vitro)

Beispiel	$IC_{50}$ [nM]
DHCH	300
1	60
6	50
8	85
40	20
53	80
56	75
62	800



## 2) Testbeschreibung Zellprotektionsassay (in vitro)

In Anlehnung an eine von Bowes [Bowes et al., Br. J. Pharmacol., 124, 1760-1766 (1998)] beschriebene Methode wird in einem Zellprotektionsassay die Fähigkeit von PARS-Inhibitoren untersucht, Zellen vor dem durch Inkubation mit  $H_2O_2$  induzierten Zelltod zu schützen. Die Inkubation von Endothelzellen mit  $H_2O_2$  führt zur Generierung von DNA-Strangbrüchen, die wiederum die PARS aktivieren, wodurch es zu einer drastischen Energieabnahme in den Zellen und zum Zelltod kommt. Lebende Zellen werden durch einen im Elektronen-Transport-System der Mitochondrien umgesetzten fluorimetrischen Redox-Indikator (Alamar blue) quantifiziert.

Im Detail werden 7500 MHEC5-T Zellen/Loch (DSM ACC 336; German collection of microorganisms and cell cultures) als 4-fach Bestimmung auf einer 96-Loch-Platte ausgesät. Nach 24 Stunden werden die Zellen mit 3 mM wässriger  $H_2O_2$ -Lösung und verschiedenen Konzentrationen der Substanzen in Gegenwart von 6 Vol.-% Alamar blue-Lösung im Medium für 5 Std. bei 37°C inkubiert. Als Referenzsubstanz wird 10  $\mu$ M 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH) -Lösung verwendet. Nach der Inkubation wird die Fluoreszenz bei 530-560 nm Anregungswellenlänge und 590 nm Emissionswellenlänge gemessen. Der %-Wert der Zellprotektion wird berechnet als die Differenz zwischen den lebenden Zellen, die nur mit  $H_2O_2$ , und den Zellen, die mit  $H_2O_2$  und PARS-Inhibitor behandelt werden. Als interner Standard wird dabei 10  $\mu$ M DHCH verwendet und gleich 100 % Protektion gesetzt. Die erhaltenen Werte der anderen Substanzen werden zu diesem Wert in Relation gesetzt.

Ergebnisse des Zellprotektionassays:

Beispiele für die Protektion von Endothelzellen durch PARS-Inhibitoren sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt. Die  $EC_{50}$ -Werte geben die Konzentration an, bei der 50 % der maximalen Zell-Protektion erreicht werden, wobei die maximale Protektion durch 10  $\mu$ M DHCH als 100 % Wert gesetzt wurde. DHCH hat einen  $EC_{50}$ -Wert von 2  $\mu$ M.

Tabelle 2: Zellprotektion (in vitro)

Beispiel	EC <sub>50</sub> [nM]
5	150
61	100
65	90
66	650
76	500

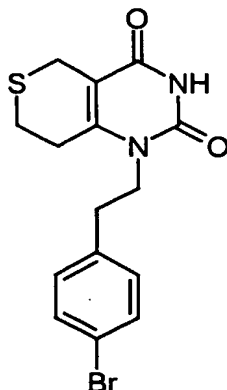
### 5      3)      Testbeschreibung „Working heart“-Modell (in vivo)

Für Untersuchungen am isolierten Herzen im „working heart“-Modus [Bardenheuer und Schrader, Circulation Res., 51, 263 (1983)] werden isolierte Rattenherzen zur Generierung einer globalen Ischämie einer 60-minütigen „low-flow“-Phase unterworfen und die Wirkung der Substanzen auf die Wiederherstellung des linksventrikulären Drucks (LVPmax) und der Kontraktionskraft (dP/dt) während der Reperfusionssphase hin untersucht. Als Kontrollsubstanz wird 1,5-Dihydroxyisochinolin verwendet.

### 15      B.      Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Abkürzungen werden in der Beschreibung der Beispiele verwendet:

DMF      =      N,N-Dimethylformamid  
 DMAP      =      4-Dimethylaminopyridin  
 20      EDC      =      N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid  
 HOBt      =      1-Hydroxy-1H-benzotriazol

**Beispiel 1****1-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion**

5

10 g (50.0 mmol) 4-(Bromphenyl)ethylamin und 6.39 g (55.0 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on werden in 250 ml Toluol vorgelegt, mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung unter Argon abkühlen und gibt bei Raumtemperatur 4.0 ml (50.0 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem Erhitzen auf 100°C entfernt man nach Abkühlen des Reaktionsgemisches das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert. Das Produkt wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Es werden 13.9 g (37.8 mmol, 74 % d.Th. Ausbeute) eines Feststoffes erhalten.

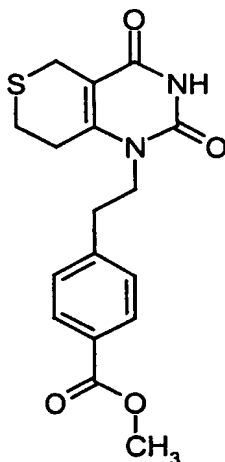
20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.44-2.55 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 6H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 11.46 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 366.7 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 2**

4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]benzoesäuremethylester



5

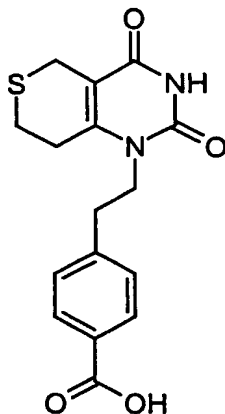
62 mg (0.15 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan und 31 mg (0.14 mmol) Palladium(II)acetat werden in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mit Kohlenmonoxid-Gas durchspült und anschließend wird eine Lösung aus 500 mg (1.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in DMF (15 ml) in den vorbereiteten Kolben überführt. Man versetzt mit 1.90 ml (13.6 mmol) Triethylamin, 10 ml (246.8 mmol) Methanol und erwärmt das Reaktionsgemisch auf 120°C. Nach fünf-stündiger Reaktionszeit lässt man die Lösung abkühlen und versetzt sie mit wenig Wasser. Anschließend extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand aus Diethylether/Ethylacetat kristallisiert. Man erhält 366 mg (1.1 mmol, 78 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.70–2.90 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 11.43 (s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 346.8 (M+H)<sup>+</sup>

20

**Beispiel 3**

**4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]benzoesäure**



5

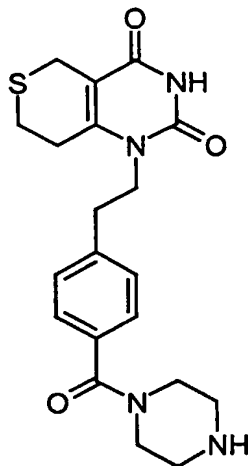
Zu einer Lösung aus 580 mg (1.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in Methanol (27 ml) und Wasser (9 ml) wird 200 mg (8.4 mmol) Lithiumhydroxid gegeben und die Reaktionsmischung anschließend auf 50°C erwärmt. Nach vierstündiger Reaktionszeit entfernt man das Methanol im Vakuum. Die verbleibende wässrige Phase wird mit wässriger Salzsäure (6 N) auf pH 1 eingestellt (Eisbadkühlung). Anschließend wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 210 mg (0.63 mmol, 38 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.82 (s, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 11.45 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 332.7 (M+H)<sup>+</sup>

20

**Beispiel 4**

**1-{2-[4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl]ethyl}-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion**



5

Eine Lösung aus 50 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3, 22 mg (0.17 mmol) HOBt und 33 mg (0.17 mmol) EDC in DMF (5 ml) wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 26 mg (0.30 mmol) Piperazin, 46 mg 4-Methylmorpholin (0.45 mmol) und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Reaktionslösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) aufgetrennt. Man erhält 11.5 mg (24.4 mmol, 16 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung.

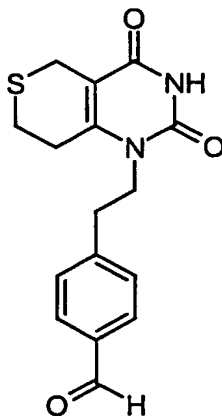
15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.65–2.70 (m, 6H), 2.70–2.82 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.38–3.68 (m, 4H), 3.95 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.30 (d, 2H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 401.3 ( $M+H$ ) $^+$

20

**Beispiel 5**

**4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]benzaldehyd**



5

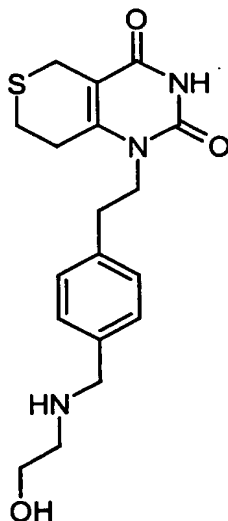
Eine Lösung aus 1 g (2.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in Tetrahydrofuran (50 ml) wird auf  $-78^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt. Hierzu tropft man 3.5 ml (5.58 mmol) einer Lösung aus n-Butyllithium (1.6 M) in n-Hexan und setzt anschließend 3.1 g (27.2 mmol) n-Formylpiperidin hinzu. Nach der Zugabe erwärmt man auf  $-20^{\circ}\text{C}$  und rührt 18 h. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf  $-10^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit 10 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/ Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 257 mg (0.81 mmol, 30 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.76–2.86 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.98 (s, 1H), 11.45 (s, 1H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 316.8 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

20

**Beispiel 6**

**1-[2-(4-[[[(2-Hydroxyethyl)amino]methyl]phenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano-[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion**



5

Eine Lösung aus 200 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 und 386 mg (6.3 mmol) 2-Aminoethanol in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wird mit 201 mg (0.95 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0.072 ml (1.26 mmol) Eisessig versetzt. Nach dreistündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird konzentrierte wässrige Ammoniaklösung hinzugegeben und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/ Methanol/Ammoniak) getrennt. Man erhält 170 mg (0.47 mmol, 74% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

15

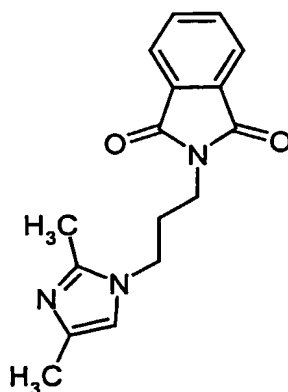
20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.52 (t, 2H), 2.68–2.89 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 362 ( $M+H$ ) $^+$



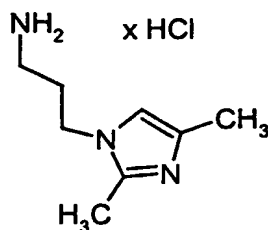
**Beispiel 7****1-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thio-pyrano[4,3-d]-pyrimidin-2,4(3H)-dion**

- 5 a) 2-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



- 10 Eine Lösung aus 2 g (20.8 mmol) 2,4-Dimethylimidazol, 5.9 g (21.8 mmol) 3-(Brompropyl)phthalimid und 3 g (21.8 mmol) Kaliumcarbonat in DMF (30 ml) wird 2 h auf 110°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit wenig Wasser und extrahiert die Mischung dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum
- 15 erhält man einen Rückstand, der im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt wird.

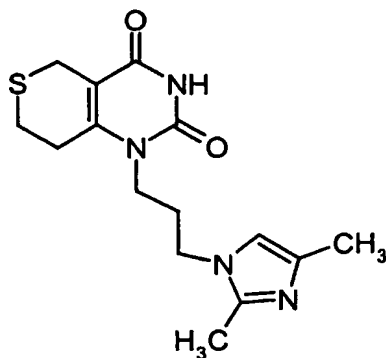
- b) 3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propylamin-Hydrochlorid



Eine Lösung des im Herstellungsschritt 1 erhaltenen 2-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dions (Rohprodukt) in Ethanol (50 ml) wird mit 8.8 ml (42.7 mmol) einer 24%-igen wässrigen Hydrazinhydrat-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch für 2 h auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur und Reduktion des Lösungsmittels im Vakuum auf ca. ein Drittel des Volumens wird der dabei ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird mit konzentrierter wässriger Salzsäure (50 ml) versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit konz. wässriger Salzsäure gewaschen und das erhaltene Filtrat nun komplett im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.2 g (6.5 mmol; 31 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt umgesetzt wird.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.05 (t, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62–2.94 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 7.41 (s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 154.1 (M+H)<sup>+</sup>

c) 1-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



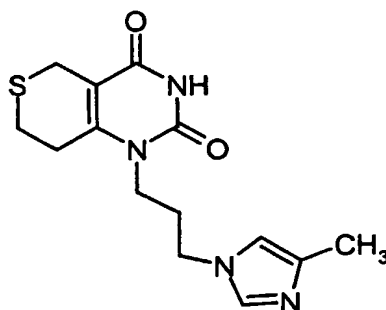
Eine Lösung aus 1.2 g (6.5 mmol) 3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propylamin-Hydrochlorid (siehe 2. Herstellungsschritt) in ca. 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt (Frei-

setzung des Amins), der Rückstand in 50 ml Toluol suspendiert, mit 663 mg (5.7 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on und einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 0.5 ml (6.2 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem erneuten Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 100°C entfernt man nach Abkühlen des Reaktionsgemisches das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak). Es werden 590 mg (1.8 mmol; 32% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.91 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.27–3.49 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 6.77 (s, 1H), 11.41 (s, 1H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 321 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 8

**1-[3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion**



Analog zur Vorschrift für Beispiel 7 a) und b) wird ausgehend von 5 g (60.9 mmol) 4-Methyl-1H-imidazol in zwei Stufen 3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-propanamin-Hydrochlorid hergestellt (3.78 g, 21.5 mmol, 35% d.Th. Ausbeute). Analog zur Vorschrift für Beispiel 7 c) erhält man nach Freisetzung des Amins und Umsetzung

mit Tetrahydrothiopyran-4-on (2.2 g, 18.97 mmol) und Chlorcarbonylisocyanat (1.67 ml, 20.69 mmol) ein Rohprodukt, welches mittels präparativer HPLC-Chromatographie (Säule: Kromasil 100 C 18, 250 x 20 mm; Eluent: Methanol/0.2 %-ige wässrige Trifluoressigsäure; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion bei 274 nm) aufgereinigt wird. Man erhält 125 mg (0.4 mmol, 2% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als freie Base und 304 mg (0.7 mmol, 4% d.Th. Ausbeute) als entsprechendes Trifluoracetat-Salz.

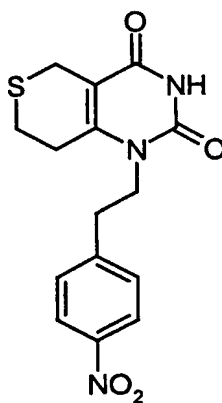
Analytik der freien Base:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.98 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.23–3.48 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 11.49 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 307 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 9

1-[2-(4-Nitrophenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



20

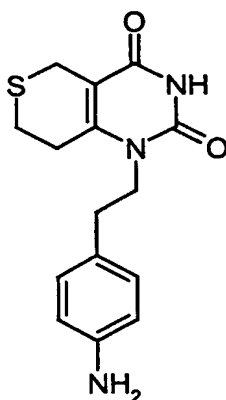
Eine Lösung aus 5.7 g (28.1 mmol) 4-Nitrophenylethylamin und 3.6 g (30.9 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on in 100 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung unter Argon abkühlen und gibt bei

Raumtemperatur 2.7 ml (33.8 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 100°C entfernt man nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Lösungsmittel im Vakuum. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (ca. 100 ml) verrührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit wenig Wasser/Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 7.3 g (21.9 mmol; 75 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.78–2.90 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 3.30–3.42 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 11.43 (s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 333.8 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 10

1-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



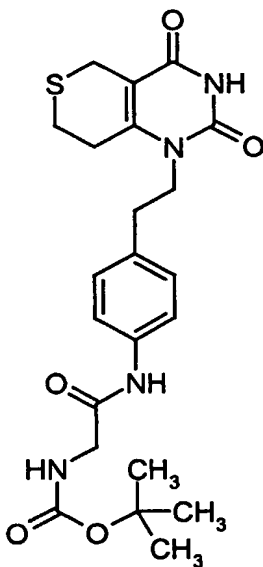
Eine Suspension aus 1 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in Methanol (100 ml) und Tetrahydrofuran (100 ml) wird mit 320 mg (0.30 mmol) Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in einer hydrostatischen Wasserstoffatmosphäre hydriert. Anschließend filtriert man über Celite und wäscht mit Methanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C

18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 417 mg (1.37 mmol; 45 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.65 (t, 2H), 2.72–2.82 (m, 4H), 3.29–3.40 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 11.42 (s, 1H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 304 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 11

- 10 N-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]phenyl-*n*-tert.-butoxycarbonyl-glycinamid



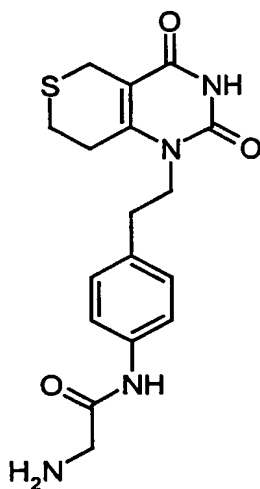
- 15 Eine Lösung aus 173 mg (0.99 mmol) *N*-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin, 98 mg (0.73 mmol) HOBt und 145 mg (0.76 mmol) EDC in DMF (5 ml) wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 200 mg (0.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10, 0.22 ml (2.0 mmol) 4-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
- 20 Nach Filtration wird die Reaktionslösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss:

50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) aufgetrennt. Man erhält 243 mg (0.53 mmol; 80 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.40 (s, 9H), 2.68–2.85 (m, 6H), 3.43 (m, 2H),  
3.63–3.75 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 9.90 (s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 461 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 12

N-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]phenyl-glycinamid



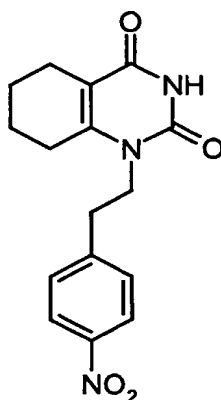
Eine Lösung aus 200 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 in Dichlormethan (4 ml) wird mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit wenig Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 46 mg (0.13 mmol, 29 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.69-2.89 (m, 6H), 3.14–3.55 (m, 4H), 3.9 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.57 (d, 2H)

MS (ESIpos):  $m/z$  = 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

### 5 Beispiel 13

#### 1-[2-(4-Nitrophenyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1H,3H)-quinazolin-2-one



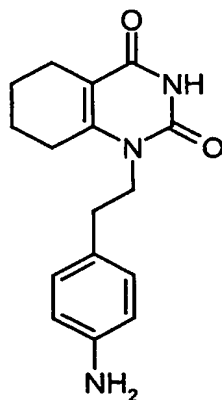
10 Eine Mischung aus 7.35 g (44.2 mmol) 2-(4-Nitrophenyl)ethylamin und 4.3 g (44.2 mmol) Cyclohexanon in 300 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Campher-sulfonsäure versetzt und 3 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt bei Raumtemperatur 3.6 ml (44.2 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem Erhitzen  
15 des Reaktionsgemisches auf 130°C entfernt man nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat kristallisiert, der Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10.2 g (32.3 mmol; 73 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als gelblich gefärbten Feststoff.

20

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.44–1.74 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.42–2.59 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 11.25 (s, 1H)

MS (ESIpos):  $m/z$  = 316 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$



**Beispiel 14****1-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1H,3H)-quinazolindion**

5

Eine Suspension aus 1.8 g (5.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 in Methanol (45 ml) und Tetrahydrofuran (90 ml) wird mit 180 mg Palladium (10%-ig auf Aktivkohle) versetzt und über Nacht unter hydrostatischer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Filtration über Celite und Waschen mit Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert; der Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.0 g (3.5 mmol; 61% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

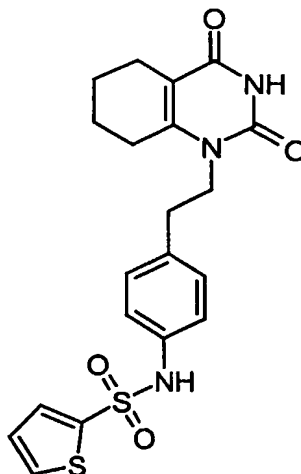
10

15

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.40-1.70 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 11.20 (s, 1H)  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 286 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**Beispiel 15**

***N*-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2H)-quinazolinyl)ethyl]phenyl}-2-thiophensulfonamid**



5

Eine Lösung aus 50 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 in Pyridin (2.5 ml) wird mit 32 mg (0.18 mmol) 2-Thiophensulfonylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit wenig Wasser versetzt, mit wässriger Salzsäure (2 N) pH-neutral gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 32.5 mg (0.8 mmol; 40 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

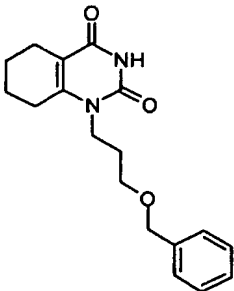
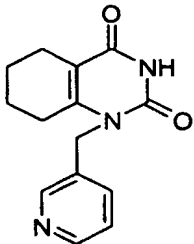
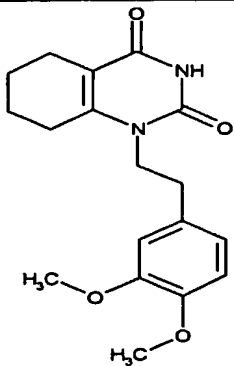
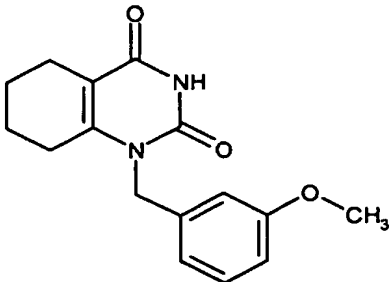
15

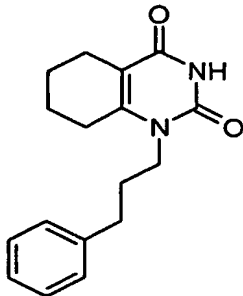
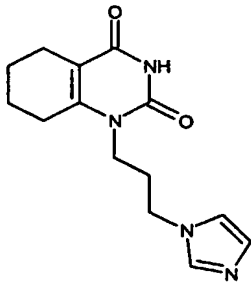
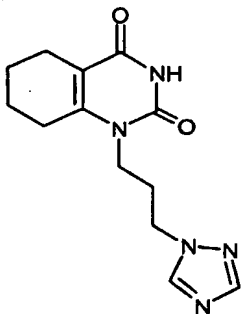
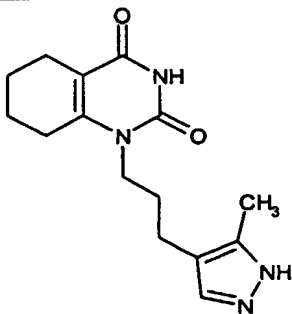
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.38-1.59 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 7.00-7.14 (m, 5H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)

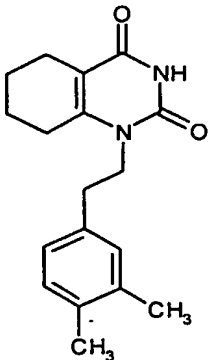
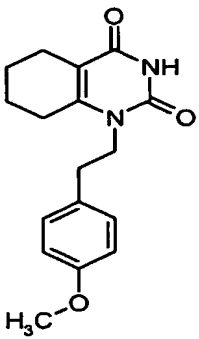
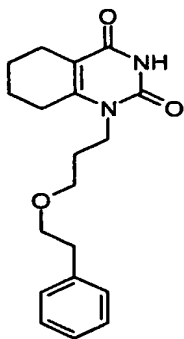
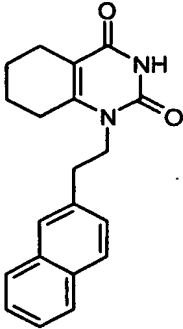
MS (ESIpos): m/z = 432.2 (M+H)<sup>+</sup>

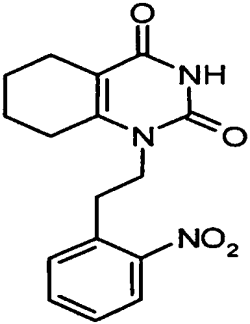
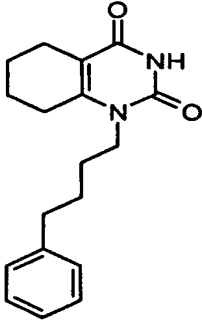
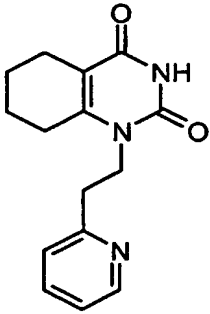
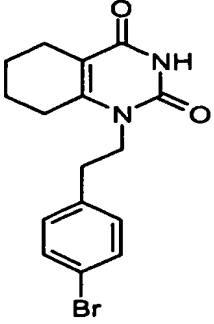
20

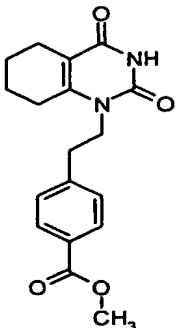
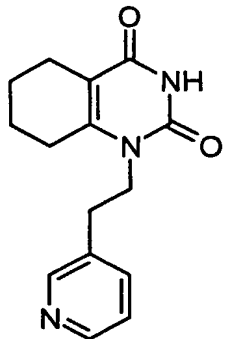
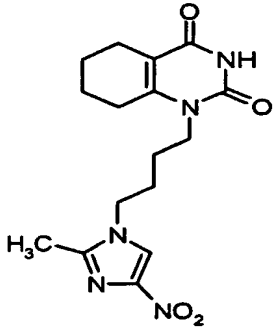
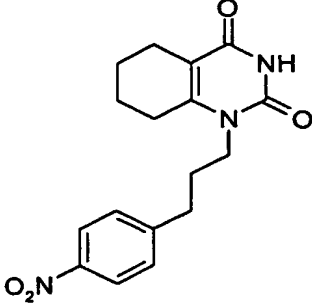
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele 16 bis 82 wurden analog zu den oben beschriebenen Beispielen 1 bis 15 hergestellt:

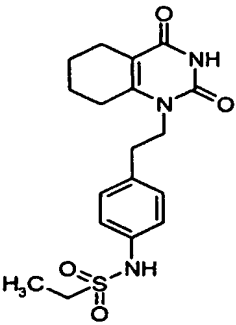
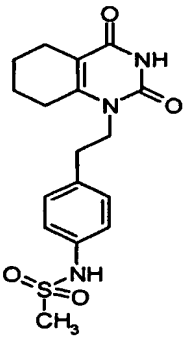
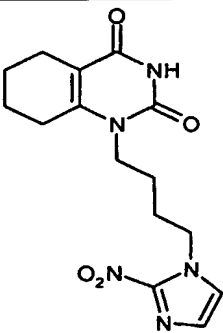
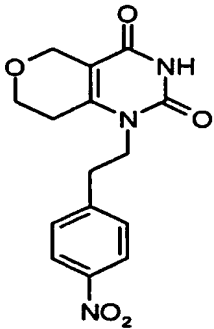
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
16	314,39		3.63 (B)	315.2
17	257,29		2.54 (E)	258
18	330,39		3.70 (E)	331
19	286,33		3.82 (E)	287

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
20	284,36		3.70 (B)	285.4
21	274,33		2.97 (A)	275
22	275,31		3.03 (A)	276
23	288,35		2.29 (B)	289.1

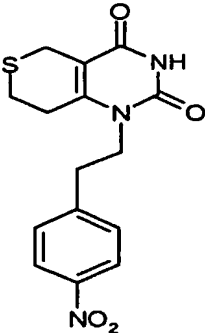
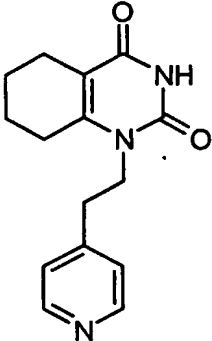
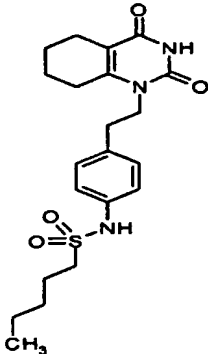
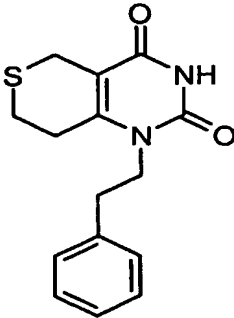
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
24	298,38		3.98 (B)	299.1
25	300,36		4.08 (A)	301
26	328,41		3.81 (B)	329.2
27	320,39		3.93 (B)	321.1

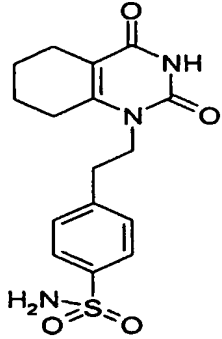
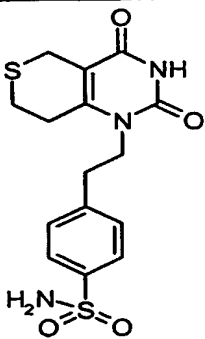
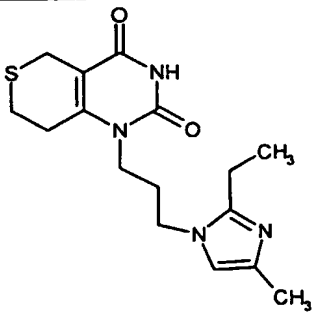
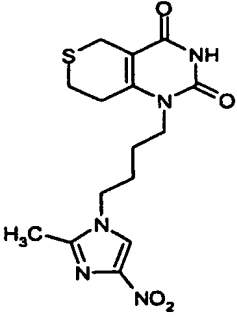
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
28	315,33		3.40 (B)	316.1
29	298,38		3.94 (B)	299.1
30	271,32		0.46 (B)	372.1
31	349,23		4.20 (C)	349

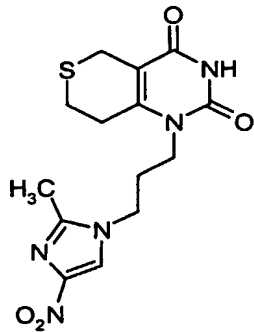
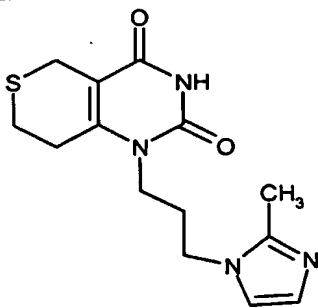
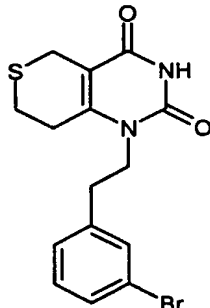
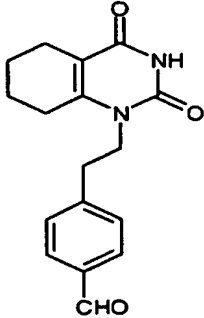
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
32	328,37	 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)CN2C(=O)NC(=O)C3CCCCC23</chem>	3.40 (B)	329.1
33	271,32	 <chem>c1ccc(cc1)cn1CCN2C(=O)NC(=O)C3CCCCC23</chem>	0.32 (B)	272.2
34	347,37	 <chem>Cc1nc([N+](=O)[O-])cn1CCCCN2C(=O)NC(=O)C3CCCCC23</chem>	3.45 (A)	348.2
35	329,35	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)CCCN2C(=O)NC(=O)C3CCCCC23</chem>	3.59 (B)	330.1

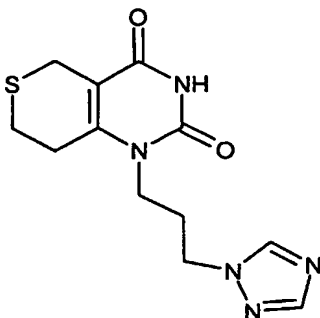
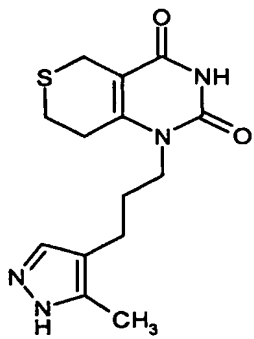
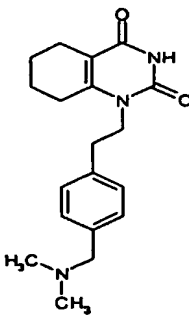
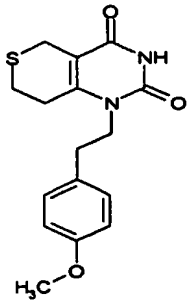
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
36	377,46		3.08 (B)	378.2
37	363,44		2.88 (B)	364.2
38	333,35		3.14 (A)	334.1
39	317,30		3.64 (A)	318

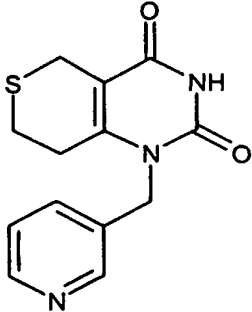
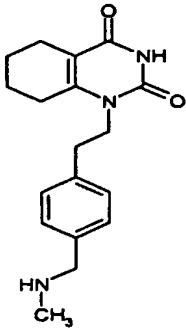
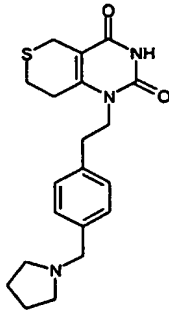
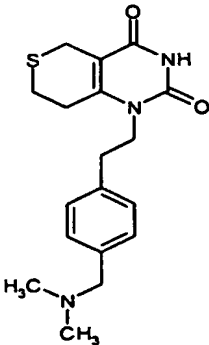


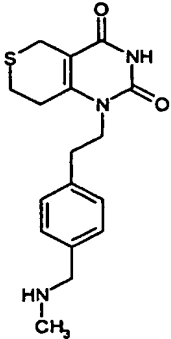
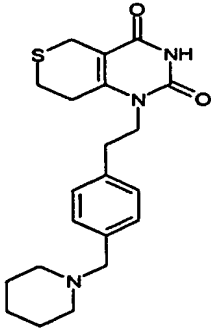
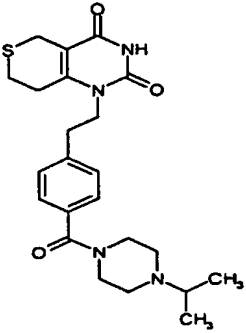
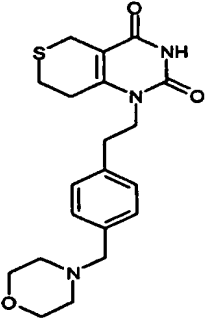
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
40	333,37		3.91 (A)	334
41	271,32		2.24 (B)	270 (M-H) <sup>+</sup>
42	419,54		4.03 (C)	420
43	288,37		3.72 (A)	289.1

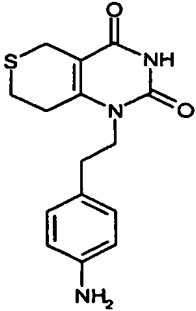
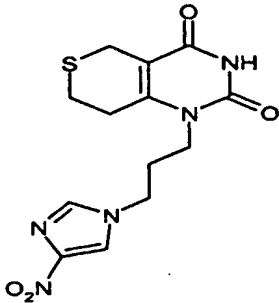
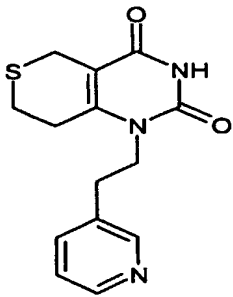
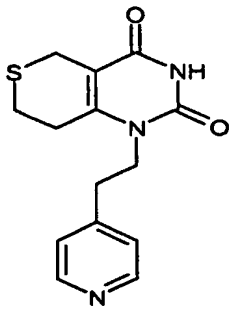
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
44	349,41		3.33 (A)	350.4
45	367,45		3.40 (A)	368
46	334,44		0.53 (B)	335.3
47	365,41		3.38 (A)	383.1 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>

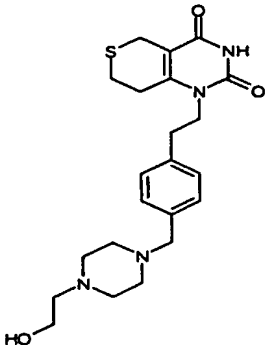
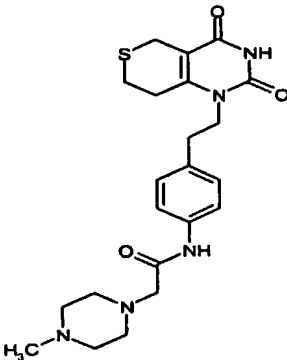
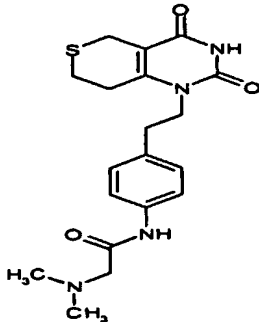
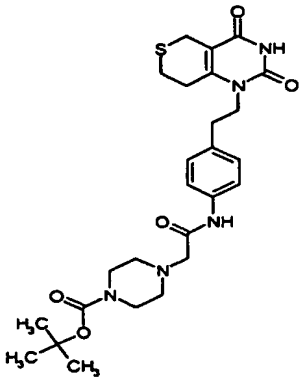
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
48	351,39		3.26 (A)	352
49	306,39		0.44 (C)	307
50	367,27		4.23 (A)	367
51	298,34		3.74 (A)	299

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
52	293,35		2.88 (A)	294
53	306,39		3.14 (A)	307
54	327,43		3.35 (A)	328
55	318,40		3.92 (A)	319

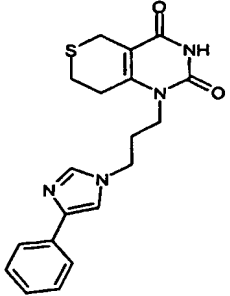
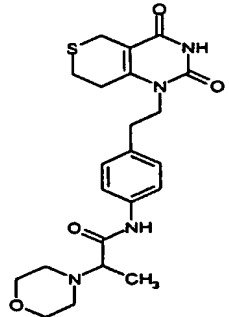
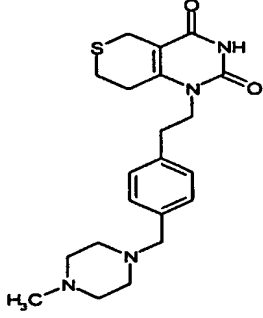
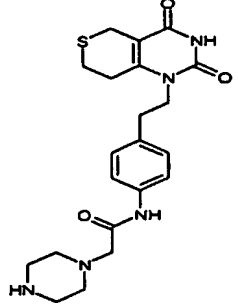
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
56	275,33		2.59 (A)	276
57	313,40		3.31 (A)	314
58	371,50		2.77 (A)	372
59	345,46		0.83 (B)	346.2

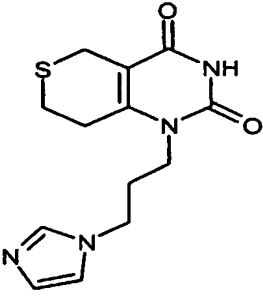
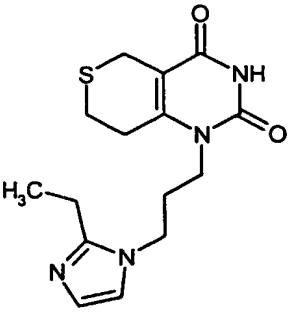
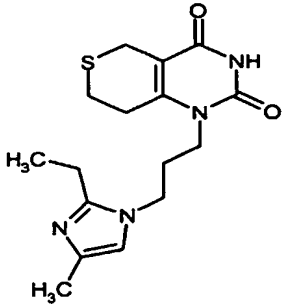
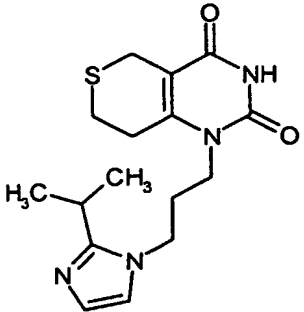
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
60	331,44		0.81 (B)	332.3
61	385,53		3.44 (A)	386
62	442,58		3.33 (A)	443
63	387,50		3.30 (A)	388

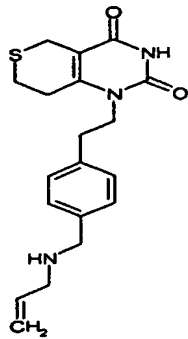
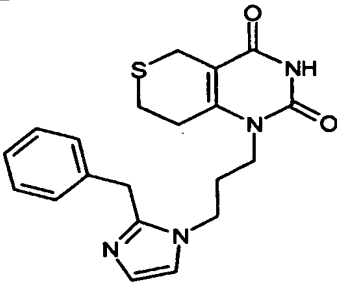
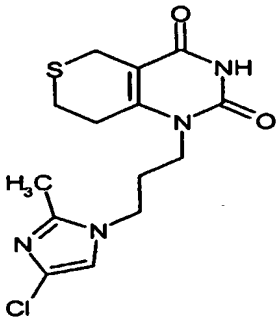
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
64	303,38		3.05 (A)	304
65	337,36		3.19 (A)	338
66	289,36		2.89 (A)	290
67	289,36		2.87 (A)	290

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
68	430,57		3.20 (A)	431
69	443,57		3.30 (A)	444
70	388,49		3.30 (A)	389.1
71	529,66		3.80 (A)	530.4



Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
72	368,46		3.57 (A)	369
73	444,55		3.38 (A)	445
74	400,54		3.20 (A)	401
75	429,54		3.27 (A)	430

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
76	292,36		2.86 (A)	293
77	320,42		3.06 (A)	321
78	348,47		3.28 (A)	349
79	334,44		3.27 (A)	335

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R <sub>t</sub> (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) <sup>+</sup>
80	357,48		3.41 (A)	358.4
81	382,49		3.50 (A)	383.3
82	340,83		3.05 (A)	341

**HPLC-Methoden:**

- 5 (A): Eluent A: 0.5% HClO<sub>4</sub> in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.5 min. 98 % A, 2% B; 4.5 min. 10 % A, 90 % B; 6.7 min. 98 % A, 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Kromasil C18 (60 x 2 mm).
- 10 (B): Eluent A: 0.1 % Ameisensäure in Wasser; Eluent B: 0.1 % Ameisensäure in Acetonitril; Gradient: 0 min. 90 % A, 10% B; 4 min. 10 % A, 90% B; 6.1 min. 90 % A, 10 % B; Fluss: 0.5 ml/min; Säulentemperatur: 40°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).
- 15 (C): Eluent A: 0.06 % HCl in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 1 min. 90 % A, 10 % B; 4 min. 10 % A, 90 % B; Fluss: 0.6 ml/min; Säulentemperatur: 50°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).
- 20 (D): wie Methode (A), jedoch mit Gradient: 0.5 min. 98 % A, 2 % B; 4.5 min. 10 % A, 90 % B; 9.2 min. 98 % A, 2 % B.
- (E): Eluent A: 0.01 % HCl in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min. 98 % A, 2 % B; 2.5 min. 5 % A, 9 % B; Fluss: 0.9-1.2 ml/min; Säulentemperatur: 70°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

15

20 Oral applizierbare Suspension:

**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

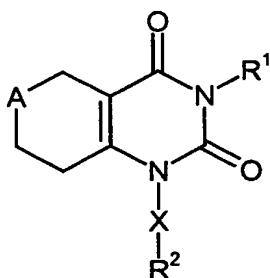
**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

30

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (I)



(I),

5

worin

A  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet,

10

 $\text{R}^1$  Wasserstoff oder Alkoxycarbonyl bedeutet,

15

$\text{R}^2$  Aryl oder Heteroaryl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Cyano, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Formyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Di- und Trifluor-methoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminosulfonyl, Alkyl-sulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hetarylsulfonylamino,  $-\text{Y}-\text{OR}^3$  und  $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$  substituiert sein können,

20

worin

Y  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})$  oder  $^*\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-CHR}^5$  bedeutet,

25

worin \* die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Hetero-aromaten bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxycarbonyl bedeuten  
oder

5

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N, O oder S im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, Alkoxycarbonyl oder Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

10

$R^5$  Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, das seinerseits durch Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto oder Methylthio substituiert sein kann,

15

oder

20

$R^3$  und  $R^5$  gemeinsam für Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl stehen,

und

25

X Alkandiyl, worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

30

worin

A  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet,

5

R<sup>2</sup> Phenyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, Aminosulfonyl und  $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$  substituiert sein können,

10

worin

Y  $\text{CH}_2$ ,  $^*\text{-NH-C(=O)-CH}_2-$  oder  $^*\text{-NH-C(=O)-CH(CH}_3\text{)-}$  bedeutet,

15

worin \* die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

20

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeuten

oder

25

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N oder O im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

30



und

X (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl bedeutet

5

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

10

worin

A -S- bedeutet,

R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet,

15

R<sup>2</sup> Phenyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl und -Y-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> substituiert sein können,

20

worin

Y CH<sub>2</sub> oder \*-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>- bedeutet,  
worin \* die Anknüpfungsstelle zu Phenyl oder Imidazolyl  
bedeutet,

25

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert sind, Allyl oder Methoxycarbonyl bedeuten

30

oder

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl oder Morpholin-4-yl bedeuten

und

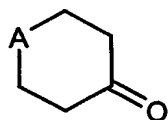
X Ethan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl bedeutet

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (II)



(II),

in welcher

A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,

mit Verbindungen der Formel (III)

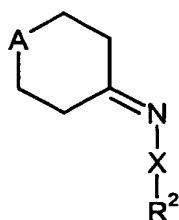


in welcher

X und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

5

zu Verbindungen der Formel (IV)



(IV),

in welcher

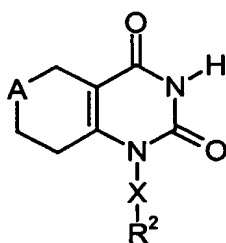
10

A, X und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt,

anschließend mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (Ia)

15



(Ia),

in welcher

A, X und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>1</sup> für  
Wasserstoff steht,

20

umsetzt,

und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (Ia) mit Verbindungen der Formel (V)



5

in welcher

$R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist und Z für eine Abgangsgruppe steht,

10

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen  $R^1$  ungleich Wasserstoff ist.

15

6. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und einen oder mehrere pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff.

20

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/00027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D239/96 C07D409/12 C07D401/06 C07D403/06 A61K31/519  
A61P9/10 C07D495/04 //(C07D495/04,335:00,239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. RENAULT ET AL.: "Synthesis and antiviral study of cyclopentano 'd' pyrimidine-2,4-diones and octahydroquinazoline-2,4-diones acyclic nucleosides as potential anti-HIV agents" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, vol. 13, 1994, pages 891-901, XP008015016 Verbindung 6	1,4
A	US 6 100 283 A (CALVERT ALAN HILARY ET AL) 8 August 2000 (2000-08-08) abstract --- -/--	1,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2003

Date of mailing of the international search report

27/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/00027

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GOLANKIEWICZ K ET AL: "SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 1,1'-TRIMETHYLENEBISPYRIMIDINES" POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY, POLISH CHEMICAL SOCIETY, XX, vol. 52, no. 5, 1978, pages 1035-1038, XP001012884 page 1035</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6100283	A	08-08-2000	AP 866 A	17-08-2000
			AT 225173 T	15-10-2002
			AU 714873 B2	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A1	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A3	17-06-1998
			DE 69624115 D1	07-11-2002
			DK 841924 T3	10-02-2003
			EA 980184 A1	29-10-1998
			EP 0841924 A1	20-05-1998
			WO 9704771 A1	13-02-1997
			HU 9901092 A2	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			NZ 313713 A	30-03-2001
			PL 324869 A1	22-06-1998
			SK 13598 A3	03-06-1998
			TR 9800127 T1	21-04-1998
			US 6310082 B1	30-10-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00027

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07D239/96 C07D409/12 C07D401/06 C07D403/06 A61K31/519  
 A61P9/10 C07D495/04 //(C07D495/04,335:00,239:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. RENAULT ET AL.: "Synthesis and antiviral study of cyclopentano 'd' pyrimidine-2,4-diones and octahydroquinazoline-2,4-diones acyclic nucleosides as potential anti-HIV agents" NUCLEOSIDES & NUCLEOTIDES, Bd. 13, 1994, Seiten 891-901, XP008015016 Verbindung 6	1,4
A	US 6 100 283 A (CALVERT ALAN HILARY ET AL) 8. August 2000 (2000-08-08) Zusammenfassung <div style="text-align: center;">--- -/-</div>	1,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

de Nooy, A



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>GOLANKIEWICZ K ET AL: "SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF 1,1'-TRIMETHYLENEBISPYRIMIDINES" POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY, POLISH CHEMICAL SOCIETY, XX, Bd. 52, Nr. 5, 1978, Seiten 1035-1038, XP001012884 Seite 1035</p> <p>-----</p>	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/00027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6100283 A	08-08-2000	AP 866 A	17-08-2000
		AT 225173 T	15-10-2002
		AU 714873 B2	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A1	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A3	17-06-1998
		DE 69624115 D1	07-11-2002
		DK 841924 T3	10-02-2003
		EA 980184 A1	29-10-1998
		EP 0841924 A1	20-05-1998
		WO 9704771 A1	13-02-1997
		HU 9901092 A2	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		NZ 313713 A	30-03-2001
		PL 324869 A1	22-06-1998
		SK 13598 A3	03-06-1998
		TR 9800127 T1	21-04-1998
		US 6310082 B1	30-10-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**